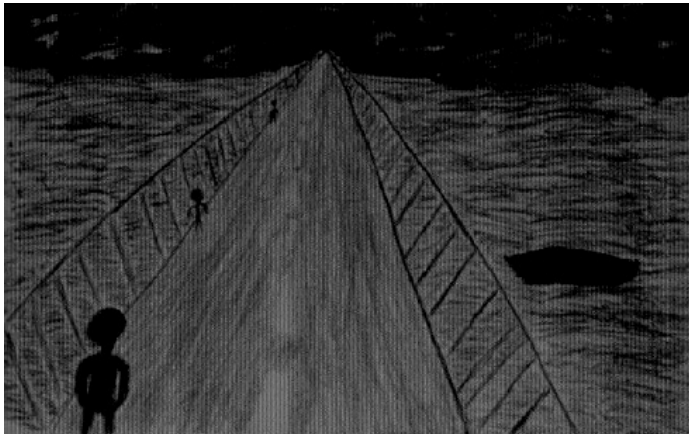
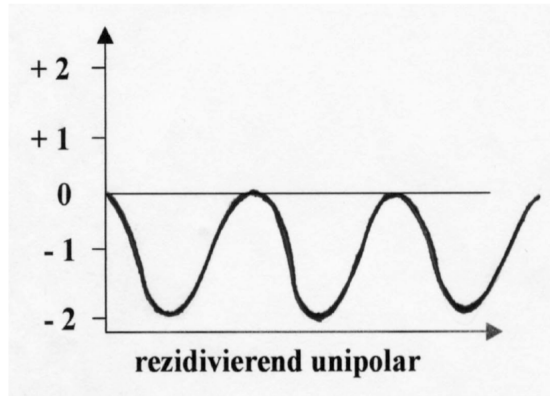
Antidepressiva

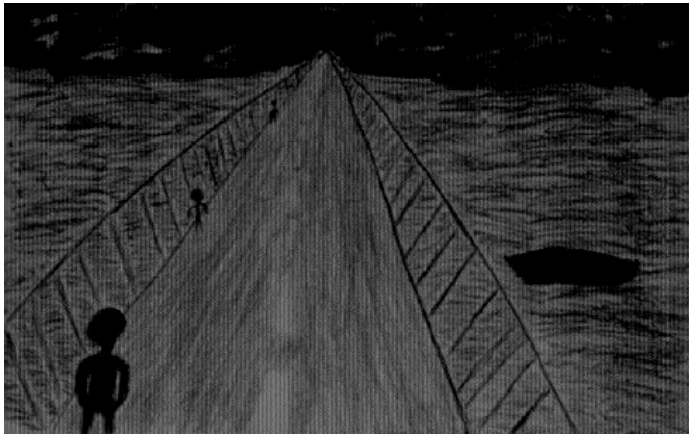
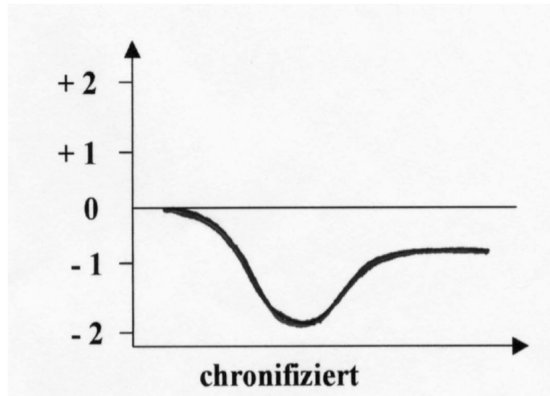
PD Dr. rer. nat. Cornelia Dietrich

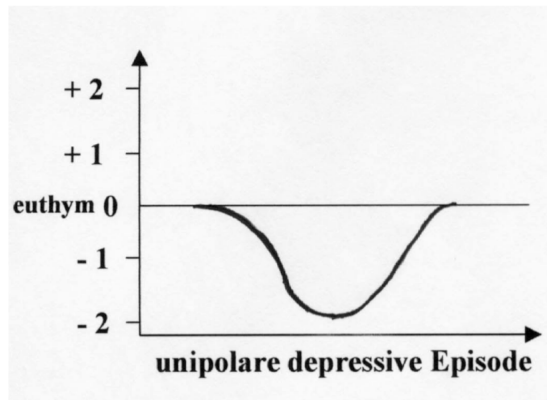
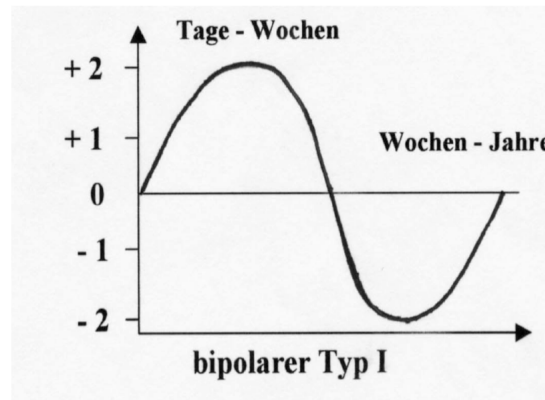
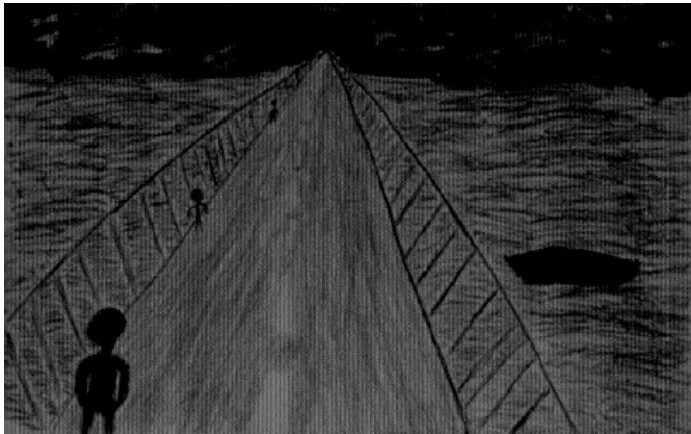
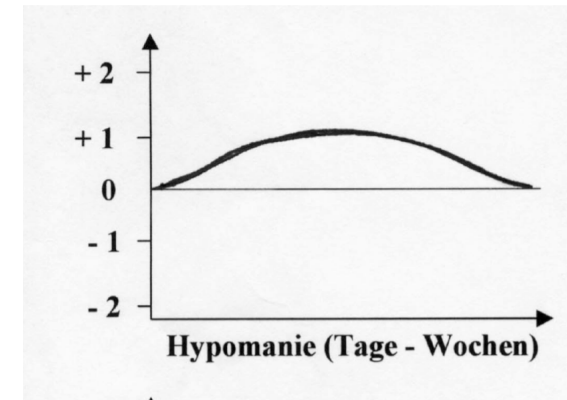
Affektive Psychosen

Unipolare Depression

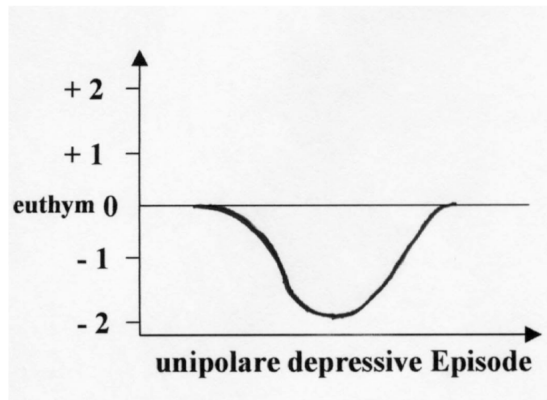
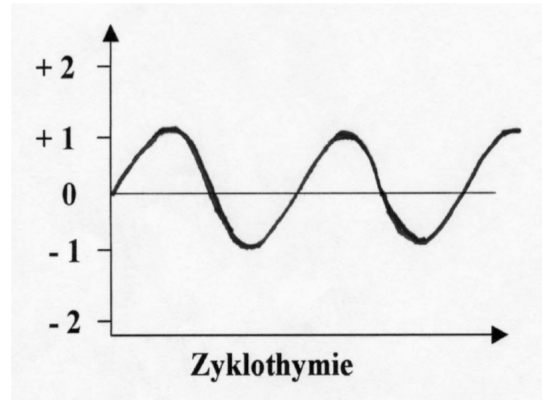
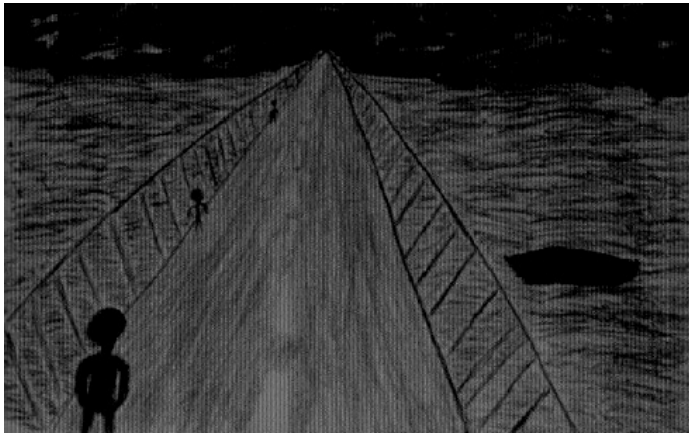
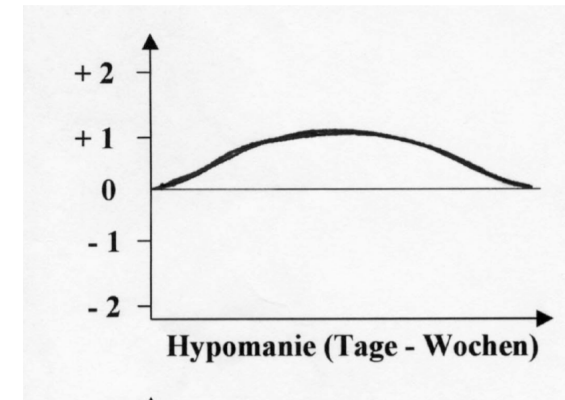
Affektive Psychosen

Unipolare Depression

Affektive Psychosen

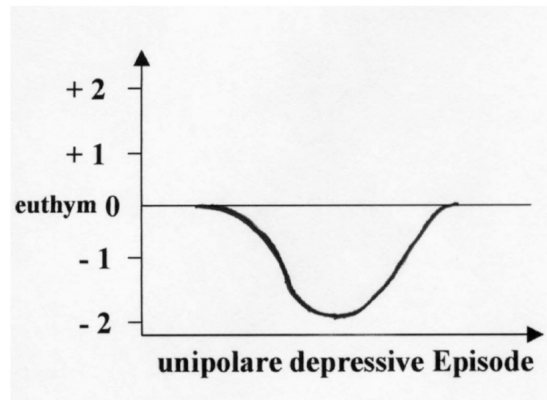
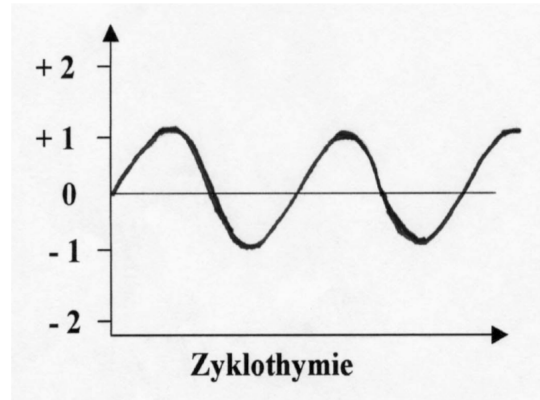
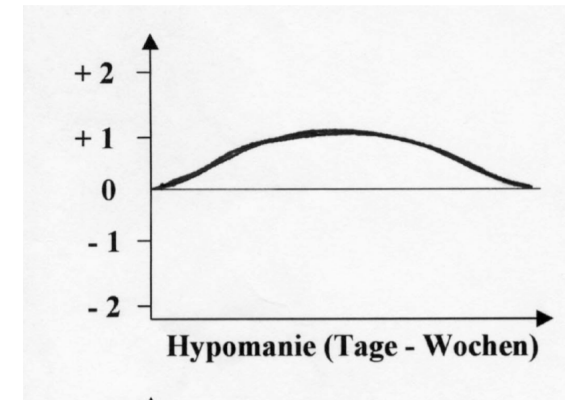
Unipolare Depression

Affektive Psychosen

Unipolare Depression

Bipolare Depression

Manie

Affektive Psychosen

Unipolare Depression

Bipolare Depression

Manie

Affektive Psychosen

Unipolare Depression

Bipolare Depression

Manie

Antidepressiva

Stimmungsstabilisatoren

(<u>Lithium</u>
Carbamazepin
Lamotrigin
Olanzapin)

Therapieziele

1. vollständige Remission

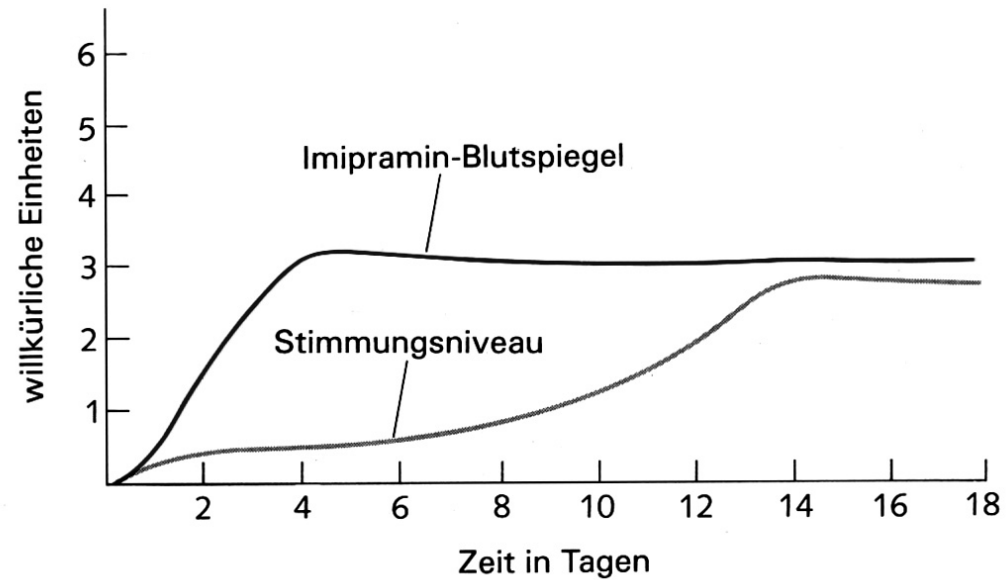
2. Erhaltung der Remission

3. Rezidivprophylaxe

Antidepressiva

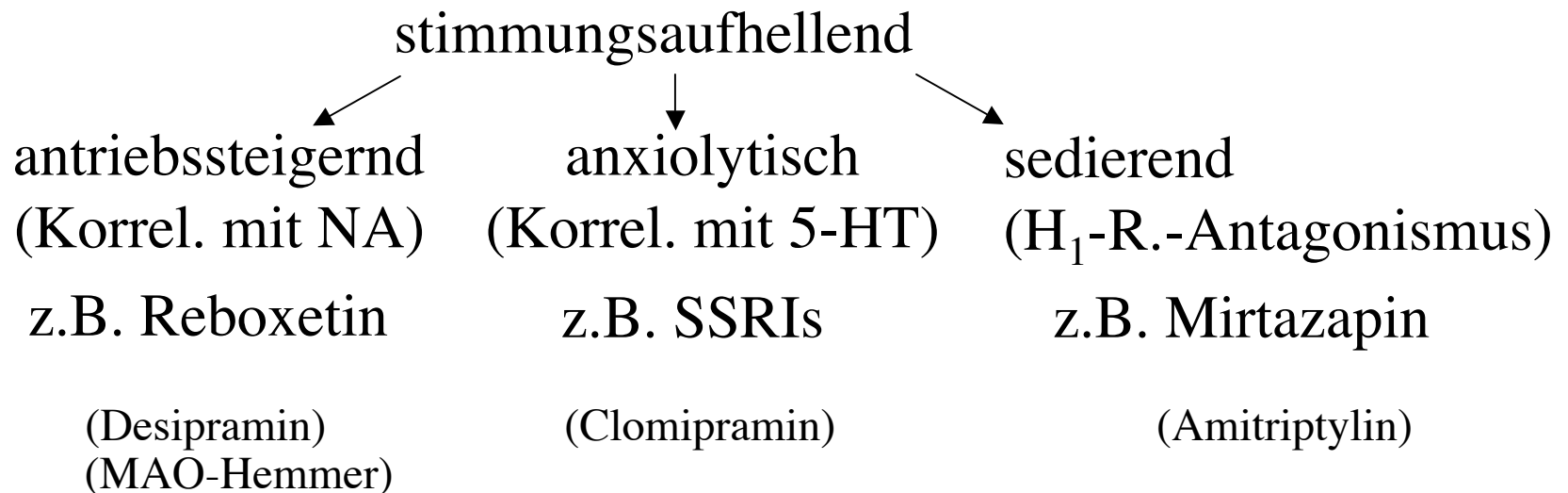
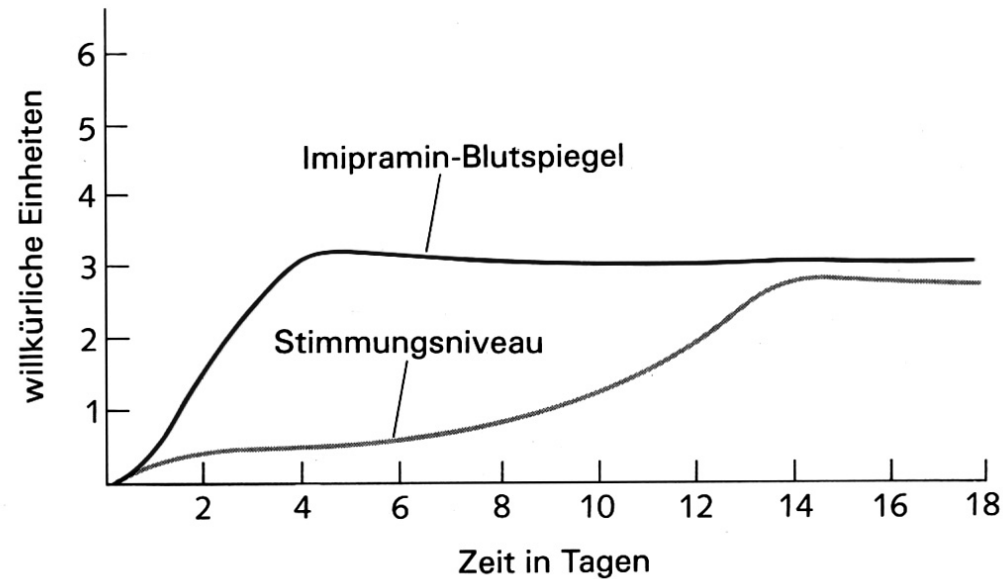
	Stimmungsaufhellung 5-HT	NA
NSMRIs		
Tricyclische Antidepressiva (TCA)		
Amitriptylin Doxepin	++	++
Clomipramin	+++	++
Desipramin	-	+++
SSNRIs		
Venlafaxin, Duloxetin	+++	++
SSRIs		
Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin	+++	-
SNRIs		
Reboxetin	-	+++
α_2-Antagonisten		
Mirtazapin	++	++

Antidepressiva

- Latenz:
  antidepressive Wirkung erst nach 2-3 Wochen!

stimmungsaufhellend

Antidepressiva

	Stimmungsaufhellung 5-HT	NA	H_1
NSMRIs			
Tricyclische Antidepressiva (TCA)			
Amitriptylin, Doxepin	++	++	(+++)
Clomipramin (Anxiolyse)	(+++)	++	
Desipramin (Antrieb↑)	-	(+++)	
SSNRIs			
Venlafaxin, Duloxetin	+++	++	
SSRIs			
Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin (Anxiolyse)	(+++)	-	
SNRIs			
Reboxetin (Antrieb↑)	-	(+++)	
α_2-Antagonisten			
Mirtazapin (Sedation)	++	++	(+++)

Antidepressiva

- Latenz:
  antidepressive Wirkung erst nach 2-3 Wochen!

Antidepressiva

	Stimmungsaufhellung		Nebenwirkungen		
	5-HT	NA	mAch	H_1	α_1
NSMRIs *Tricyclische Antidepressiva (TCA)*					
Amitriptylin, Doxepin	++	++	+++	+++	+++
Clomipramin	+++	++	++	+	++
Desipramin	-	+++	+	-	+
SSNRIs					
Venlafaxin, Duloxetin	+++	++			
SSRIs					
Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin	+++	-			
SNRIs					
Reboxetin	-	+++			

→ anticholinerg
→ Sedation, Gewicht↑
→ orthostat. Dysregulation
Kardiotoxizität!
Krampfschwelle↓
Geringe therapeut. Breite!

Nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) = tricyclische Antidepressiva (TCA) Intoxikation

- vergleichbar Atropin-Vergiftung

Symptome:

Darmatonie, Harnverhaltung
Hyperthermie
Tachykardie
Ruhelosigkeit, Halluzinationen

Antidot → Physostigmin

tachykarde Rhythmusstörung
→ ß-Blocker

generalisierte Krämpfe
→ Diazepam

Antidepressiva
Stimmungsaufhellung
Nebenwirkungen
5-HT
NA
mAch
H1
α1
NSMRIs
Tricyclische Antidepressiva (TCA)
Amitriptylin, Doxepin
++
++
+++
+++
+++
Clomipramin
+++
++
++
+
++
Desipramin
-
+++
+
-
+
anticholinerg
Sedation, Gewicht
orthostat. Dysregulation
Kardiotoxizität!
Krampfschwelle
Geringe therapeut. Breite
SSNRIs
Venlafaxin, Duloxetin
+++
++
SSRIs
Fluoxetin
Paroxetin
Citalopram
Sertralin
+++
-
SNRIs
Reboxetin
-
+++

SSRIs

Selektive Wiederaufnahme-Hemmung von 5-HT

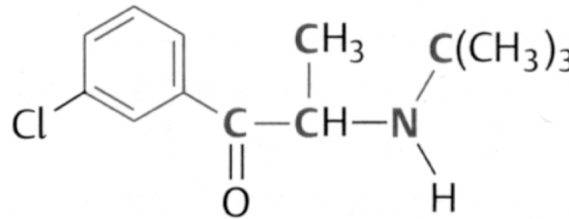
Erwünscht: ⟶ 5-HT_1-R.?: antidepressiver Effekt
Anxiolyse

Unerwünscht: ⟶ 5-HT_2-R. : Unruhe, Angst, Schlafstörungen
Kopfschmerzen
sexuelle Funktionsstörungen

⟶ 5-HT_3-R. : gastro-intestinale NW

Cave: keine Kombination mit MAO-Hemmern!!!
⟶ zentrales Serotonin-Syndrom

Stimmungsaufhellung
Nebenwirkungen
5-HT NA mAch H_1 α_1
NSMRIs
Tricyclische Antidepressiva (TCA)
Amitriptylin, Doxepin ++ ++ +++ +++ +++
Clomipramin +++ ++ ++ + ++
Desipramin - +++ + - +
→ anticholinerg
→ Sedation, Gewicht↑
→ orthostat. Dysregulation
Kardiotoxizität!
Krampfschwelle↓
Geringe therapeut. Breite
SSNRIs
Venlafaxin, Duloxetin +++ ++
s. SSRIs (Übelkeit, Diarrhoe),
s. SNRI (Mundtrockenheit, Schwitzen, Obstipation, Miktionsstörungen)
▷SSRIs
Fluoxetin
Paroxetin
Citalopram
Sertralin
+++ -
$5\text{-}HT_2$-R.: Unruhe, Angst, Schlafstörungen
Kopfschmerzen
sexuelle Funktionsstörungen
$5\text{-}HT_3$-R.: gastrointestinale NW
SNRIs
Reboxetin - +++
NA: Mundtrockenheit, Schwitzen, Obstipation, Miktionsstörungen
zentral: Unruhe, Schlaflosigkeit
α_2-Antagonisten
Mirtazapin ++ ++
+++ → Sedation, Gewicht↑
NW: Orthostase, selten Blutbildveränderungen
weniger 5-HT-NW (Blockade von $5\text{-}HT_2$- und $5\text{-}HT_3$-R.

Bupropion (Elontril®)

Rot: Strukturverwandschaft mit Methamphetamin

Wirkmechanismus:
Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Dopamin (NDRI)

↓

Antriebssteigerung

Appetit↓, Gewicht↓

Vorteile:

→ keine Gewichtszunahme, keine sex. Funktionsstörungen, sondern Libido↑

UW:

Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Hypertonie
hohe Dosen: Krämpfe

MAO-Hemmer

Moclobemid
MAO-A selektiv, reversibel

Tranylcypromin
hemmt MAO-A/B irreversibel
Cave: cheese-Effekt

Pharmakodynamik: erst antriebsteigernd, dann stimmunsaufhellend
→ Suizidgefahr!

Indikation: gehemmte Depressionen,TCA- und SSRI-resistenten Patienten
(hier oft gute Wirkung)

MAO-Hemmer - Gefahren

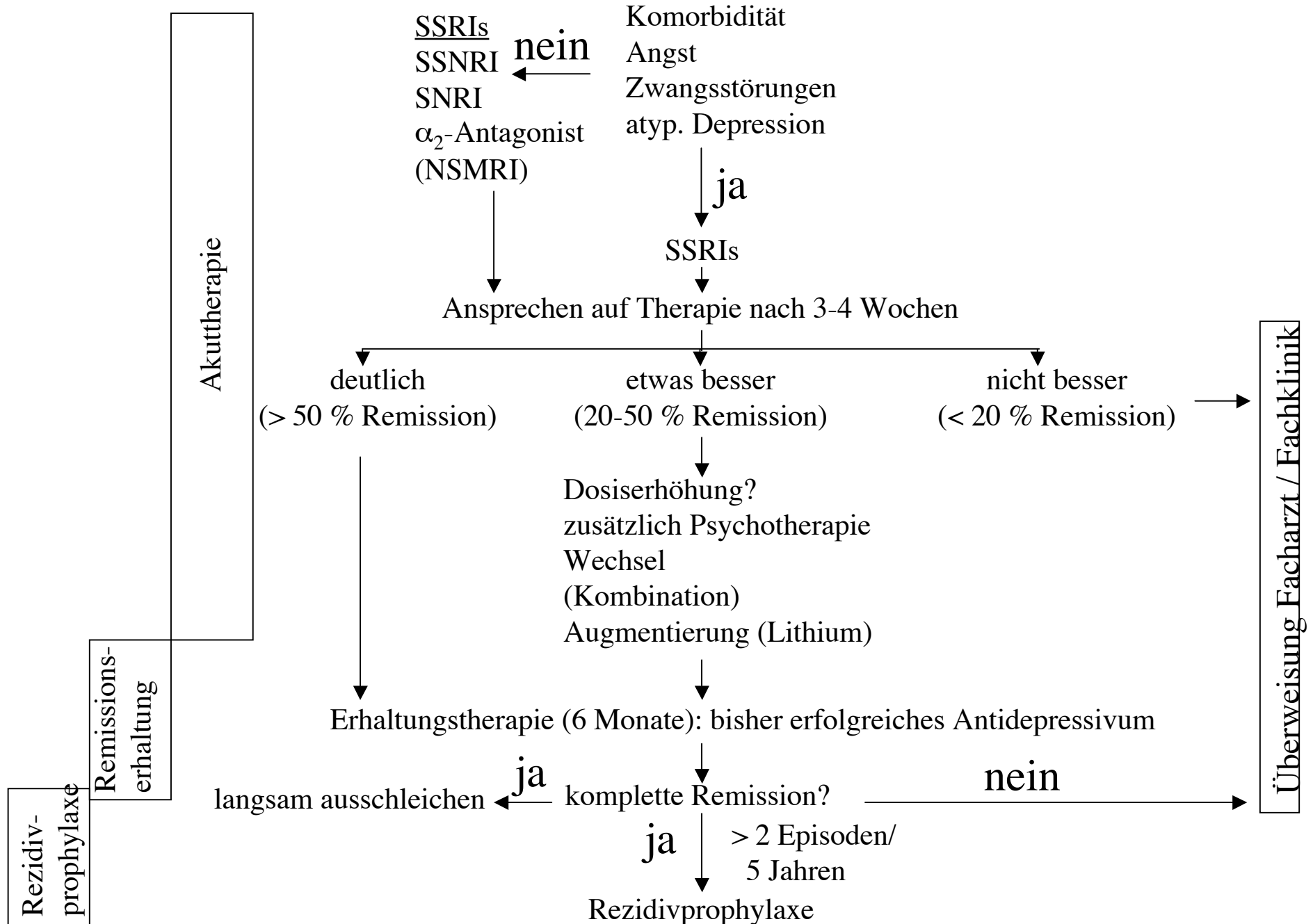
- indirekte Sympathomimetika: Tyramin (Käse/Wein), Amphetamine
  → "Käse-Effekt": hypertone Krise (v. a. Tranylcypromin)

- Hypertensive Krisen/Herzrhythmusstörungen (v.a. Tranylcypromin)

- aber auch: zentral bedingte orthostatische Hypotonie

- Zentrale Stimulation (Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Schlaflosigkeit)

- Keine Kombination mit SSRI oder Clomipramin
  (->Serotoninsyndrom, Übelkeit/Erbrechen, Hyperthermie, Erregung mit Halluzinationen, Tremor, Krämpfe)

Unipolare Depression

Antidepressiva (Übersicht)

Nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRIs)

	Wirkmechanismus
Tricyclische Antidepressiva (TCAs)	
Amitriptylin (Saroten®), Doxepin (Aponal®) Clomipramin (Anafranil®), Imipramin (Tofranil®) Desipramin (Pertofran®) *Tetracyclische Antidepressiva* Maprotilin (Ludiomil®)	Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT und Noradrenalin

Selektive Serotonin/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRIs)

Venlafaxin (Trevilor®) Duloxetin (Cymbalta®)	Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT und Noradrenalin

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRIs)

Fluoxetin (Fluctin®) Fluvoxamin (Fevarin®) Paroxetin (Seroxat®) Sertralin (Zoloft®) Citalopram (Cipramil®)	Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT

Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRIs)

Reboxetin (Edronax®)	Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin

Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NDRIs)

Bupropion (Elontril®)	Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin umd Dopamin

Serotonin-Antagonist-Rückaufnahme-Inhibitoren (SARI)

Trazodon (Thombran®)	Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT + Antagonismus an $5\text{-}HT_2$- und $5\text{-}HT_3$-Rezeptoren (postsynaptisch) Antagonismus an H_1-Rezeptoren

α2-Antagonisten

Mirtazapin (Remergil®)	Verstärkte Freisetzung von 5-HT und Noradrenalin (präsynapt.) + Antagonismus an $5\text{-}HT_2$- und $5\text{-}HT_3$-Rezeptoren (postsynapt.) Antagonismus an H_1-Rezeptoren

MAO-Hemmer

Tranylcypromin (Jatrosom®) Moclobemid (Aurorix®)	Hemmung des Abbaus von 5-HT und Noradrenalin

Klein geschriebene AS: nicht AS-Liste!

Cornelia Dietrich, Institut für Toxikologie

Antidepressiva (Pharmakodynamik)

	Stimmungsaufhellung		Nebenwirkungen		
	5-HT	NA	mAch	H1	α_1
NSMRIs					
Tricyclische Antidepressiva (TCA)					
Amitriptylin, Doxepin	++	++	+++	+++	+++
Clomipramin	+++	++	++	+	++
Desipramin	-	+++	+	-	+

→ anticholinerg (Peripherie und zentral)
→ Sedation, Gewicht↑
→ orthostat. Dysregulation
Kardiotoxizität!
Krampfschwelle↓
Geringe therapeut. Breite

SSNRIs

	5-HT	NA	Nebenwirkungen
Venlafaxin, Duloxetin	+++	++	wie SSRIs und SNRIs, außerdem anticholinerge NW

SSRIs

	5-HT	NA	Nebenwirkungen
Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin	+++	-	5-HT_2-R.: Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, sexuelle Funktionsstörungen; 5-HT_3-R.: gastrointestinale NW

Cave: keine Kombination mit MAO-Hemmern oder serotonergen Substanzen!
→ zentrales Serotoninsyndrom!!!

SNRIs

	5-HT	NA	Nebenwirkungen
Reboxetin	-	+++	α_2-R.: Mundtrockenheit, Schwitzen, Miktionsstörungen zentral: Unruhe, Schlaflosigkeit

α2-Antagonisten

Mirtazapin (Steigerung der 5-HT und Noradrenalinfreisetzung)

++ → Sedation, Gewicht↑
NW :Orthostase, selten Blutbildveränderungen
weniger 5-HT-NW, da postsynapt. Antagonismus an 5-HT_2- und 5-HT_3-R.

NDRI

	DA	NA	Nebenwirkungen
Bupropion	+++	+++	NW : Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Hypertonie, hohe Dosen: Krämpfe

Antidepressiva (Pharmakokinetik)

	orale Tagesdosis (mg)			HWZ (h)	Eiweißbdg.	Besonderheiten	Pharmakokinetische Interaktionen
	Anfangs-dosis	Standard-dosis	TDM (1:sehr empfohlen 2:empfohlen 3:sinnvoll)				
NSMRIs							
Tricyclische Antidepressiva							
Amitriptylin	25-50	100-300	1	10-40			(Hemmung des Abbaus durch: Corticosteroide, Neuroleptika, Fluoxetin, Paroxetin)
Clomipramin	25-50	100-250	1	17-35	> 90%	extrem hohes Verteilungs volumen	(IA mit anderen Pharmaka mit hoher Eiweißbdg., z.B. ASS, Antikoagulationen etc.)
Desipramin	25-50	100-250	2	13-25			
SSNRIs							
Venlafaxin	37,5-75	75-225	2	5			
Duloxetin	30-60	60		8-17	96%		
SSRIs							
Fluoxetin	20	20-40	3	48-96(-240)	> 90%	Hemmstoffe einiger CYP450-Isoenzyme →	z.B.: einige Benzodiazepine, Neuroleptika, Calcium-Antagonisten, TCAs, Theophyllin
Paroxetin	20	20-40	3	8-30	> 90%		
Citalopram	20	20-40	3	33			Cave: SSRIs erhöhen Blutspiegel von Lithium!
Sertralin	50	50-200	3	22-36	> 90%		
SNRIs							
Reboxetin	4-8	8-12		13	> 90%		
NDRIs							
Bupropion	150	150-300		14-21		Hemmstoff von CYP2D6 →	TCA, Risperidon, einige β-Blocker, einige SSRIs
α_2-Antagonisten							
Mirtazapin	15	15-45	3	20-40			(beschleunigte Elimination in Komb. mit Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin)
MAO-H.							
Moclobemid	150	300-600		16	> 90%		
Tranylcypromin	10	20-40		(1-3)			

TDM = therapeutisches Drug Monitoring

Antidepressiva (Bewertung)

	Vorteile	Nachteile	Fazit	KI
NSMRIs *Tricyclische Antidepressiva (TCA)* Amitriptylin Clomipramin Desipramin	Sehr gut wirksam auch bei schweren Depressionen	Starke anticholinerge NW, Blutdruckabfall, Kardiotoxizität(!), geringe therapeutische Breite (hohe akute Toxizität)!	Nicht Mittel der 1. Wahl!	akute Alkoholvergiftungen bzw. m. ZNS-dämpfenden Pharmaka, Engwinkelglaukom, Pylorus-stenose, paralyt. Ileus, akute Harnverhaltung, akute Delirien schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
SSNRIs Venlafaxin Duloxetin	Bessere Verträglichkeit als TCAs Gute Wirksamkeit Geringere akute Toxizität Antriebssteigerung	NW s. SSRIs, SNRIs Venlafaxin: Hypertonie	Alternative zu SSRI oder Kombination mit Mirtazapin	Kombination mit MAO-Hemmern
SSRIs Fluoxetin Paroxetin Citalopram Sertralin	Bessere Verträglichkeit als TCAs Gute Wirksamkeit (auch atyp. Depressionen, Angst, Zwangsstörungen etc.) Geringe akute Toxizität Antriebssteigerung	gastro-intestinale NW, Agitiertheit, Unruhe, Schlafstörungen sexuelle Fkt.störungen Selten: Blutungen	Mittel der 1. Wahl	Kombination mit MAO-Hemmern oder serotoninergen Substanzen (Triptane, Tramadol, Serotonin-Vorstufen etc.)!!! Cave auch: Selegilin
SNRIs Reboxetin	s. SSNRIs weniger gastrointestinale NW und sexuelle Fkt.störungen als SSRIs starke Antriebssteigerung	noradrenerge NW	Alternative zu oder Kombination mit SSRI	
NDRI Bupropion	Keine Gewichtszunahme, Keine sex. Funktionsstörungen starke Antriebssteigerung	noradrenerge NW, hohe Dosen: Krämpfe	Alternative zu SSRI!	Kombination mit MAO-Hemmern, Krampfanfälle
α2-Antagonisten Mirtazapin	s. SNRIs wenige pharmakokinetische IA soll schneller wirken als andere mäßig sedierend	noradrenerge NW Gewichtszunahme Selten: Blutbildveränderungen	Gutes Kombinations-präparat bzw. Alternative zu SSRIs	Kombination mit MAO-Hemmern
MAO-Hemmer Moclobemid Tranylcypromin	Moclobemid: weniger IA als T. Tranylcypromin: häufig wirksam bei therapieresistenten Depressionen	Moclobemid schlechter wirksam als T. Tranylcypromin: schwerwiegende NW und gefährliche IA	M.: geringere Bedeutung T.: Reservetherapeutikum	